



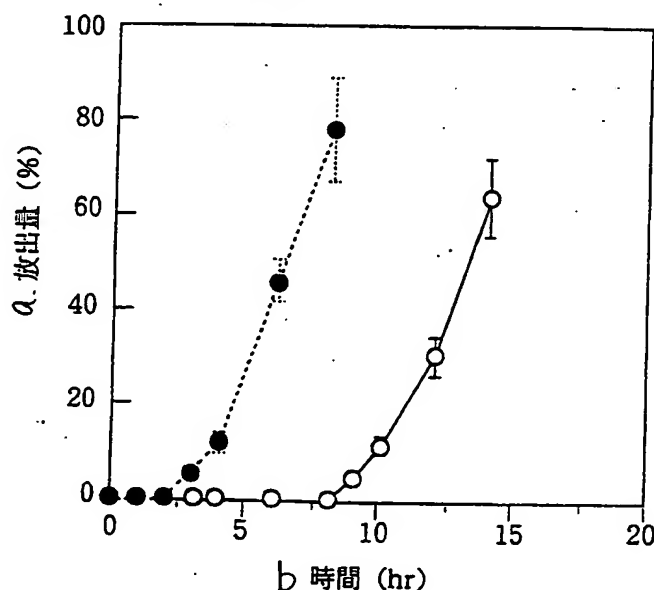
B2

## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61K 9/30	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/10983  (43) 国際公開日 1994年5月26日 (26.05.94)
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01608</p> <p>(22) 国際出願日 1993年11月5日 (05. 11. 93)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平 4/322478 1992年11月6日 (06. 11. 92) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) (JP/JP) 〒841 佐賀県鳥栖市田代大宮町408番地 Saga, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 岡山峰伸 (OKAYAMA, Minenobu) (JP/JP) 中西 勝 (NAKANISHI, Masaru) (JP/JP) 〒305 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 伊東辰雄, 外 (ITOH, Tatsuo et al.) 〒105 東京都港区虎ノ門二丁目8番1号 虎ノ門電気ビル Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>		

(54) Title : PERORAL PHARMACEUTICAL PREPARATION RELEASABLE IN LOWER DIGESTIVE TRACT

(54) 発明の名称 下部消化管放出性の経口医薬製剤



a ... Release rate  
b ... Time

(57) Abstract

A peroral pharmaceutical preparation releasable in the lower digestive tract, having a double-layer coating structure wherein a solid drug comprising a core containing an active ingredient is coated with an inner layer comprising a cationic polymer and an outer layer comprising an anionic polymer.

(57) 要約

活性成分を含有する核からなる固形薬剤を、陽イオン性ポリマーからなる内層、陰イオン性ポリマーからなる外層をそれぞれ被覆してなる二重被覆構造を有することを特徴とする下部消化管放出性の経口医薬製剤。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	FI	フィンランド	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナ・ファソ	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SD	スーダン
BG	ブルガリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GE	ジョージア	MD	モルドバ	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
CA	カナダ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャード
CF	中央アフリカ共和国	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CG	コンゴ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダードトバゴ
CI	コート・ジボアール	JP	日本	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KE	ケニア	NL	オランダ	US	米国
CN	中国	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CS	チェコスロヴァキア	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
CZ	チェコ共和国						

- 1 -

## 明 細 書

## 下部消化管放出性の経口医薬製剤

## 〔技術分野〕

本発明は下部消化管放出性を有する経口医薬製剤に関するものである。詳しくは経口投与において胃液の影響を受けることなく胃内を通過し、小腸においても何ら変化せずに、大腸に到達したときに初めて錠剤が崩壊放出され、活性成分が大腸内で吸収されてなる経口医薬製剤に関する。

## 〔背景技術〕

経口投与可能なこれまでの製剤は大腸に達成する前に崩壊、溶出が始まる。そのため大腸局所効果を期待する活性物質や小腸中の分解酵素で分解される活性物質は、静脈投与、経鼻投与、直腸投与等の投与方法が行われてきた。

しかし、経口医薬製剤は、薬理活性物質の大腸での選択的な放出により、放出部位における薬理活性物質の濃度を高濃度に高め、従来の製剤よりも有効な局所効果が期待できる。またさらに薬理活性物質のうち小腸で分解を受けるために活性が失われる蛋白性およびペプチド性の物質は、大腸でもって選択的にこのような薬物が放出されると、蛋白分解酵素の活性の低い大腸からこれらの薬物が吸収される可能性が考えられる。従って、以上の利点から経口医薬製剤は、注射剤、坐剤に較べて遥かに受け入れられ易い剤型であることは明らかである。

このような理由から近年大腸をターゲットとした経口医薬製剤が種々試行されている。

例えばpH 5.5以上でのみ溶解するポリマーと不溶性のポリマーを組みあわせることによって大腸を放出ターゲットとした経口製剤（欧州特許40590号）、pH 7.0以上で溶解する陰イオン性ポリマー（商品名：オイドラギットS、レーム社製）を適当量コーティングした固形経口投与形態（国際出願公開WO 83/00435号）、pH 7.0以上で溶解する陰イオン性ポリマー（商品名：オイドラギットSまたはL、レーム社製）および水難溶性のメタクリ

ル酸エステルコポリマー（商品名：オイドラギットRS、レーム社製）の適当な組成比でコーティングした経口製剤（欧州特許第225189号）、あるいは腸溶性コーティングポリマーをコーティングした浸透圧ポンプ製剤（ベルギー特許第903502号）、pH7.0以上で溶解する内部層の上に中間層としてゲル化ポリマー層、さらにその上にpH5.5以上で溶解する胃耐性外部層をコーティングした結腸到達性経口医薬製剤（特公平4-501411号公報）等がある。

これらの製剤はいずれも腸管内pHの上昇を引金として、薬物が放出するシステムであり、製剤の小腸滞留時間内に薬物の放出が起こらないように適当なコーティング量のアニオン性ポリマーを施すか、または不溶性のポリマーを配合コーティングしたものである。

一方、ヒトの最近の研究（D. F. Evans, Gut, 1988, vol. 29, 1035頁）によると、小腸中部および小腸下部のpHが7.4から7.5（標準偏差0.4～0.5）に対して、大腸上部の平均pHは6.4（標準偏差0.4）に急激に低下し、次第に上昇して大腸下部で7.0（標準偏差0.7）に至ると報告している。

しかしながら、以上に述べた従来の大腸放出性経口製剤はいずれも消化管内部のpHが7.0または7.0以上で溶解または膨潤する高分子をコーティングしたものであり、結腸または大腸内のpHが7.0以上であることを想定している。本発明者等においてもこの点について鋭意研究した結果、腸内細菌の産生する有機酸によりラットおよびウサギの盲腸内容物のpHが6.4から5.5の範囲以下であることが明らかとなった。この研究結果が上述したヒトの文献と符合したことから、本発明者等は、pHが7.0から5.5の範囲以下に変化することを引金として下部消化管（大腸）において薬物放出する経口医薬製剤を開発することを目的として検討するに至った。

また、国際出願公開WO 90/13286号には、主薬および賦形剤からなる核、腸溶性成分からなる核を覆う第一層、非腸溶性成分からなる第一層を覆う第二層、および腸溶性成分からなる第二層を覆う第三層からなる経口製剤について提案している。ここでは、第二層で陽イオンポリマーが用いられているが、薬

物の放出を調節するために第三層が設けられているため、大腸特異的放出性の制御が非常に難しい。また、核内に必ず酸性物質が含まれているため、第二層が小腸内で溶解し、大腸に到達する以前に薬物を漏出する可能性が高い製剤形態をしている。

従来の技術においては、製剤の大腸到達までコーティング膜の溶解または膨潤が進行するために、生理的影響の大きい実際の小腸内移動時間が製剤設計の際に想定した移動時間より短い場合はそのまま排泄され、また逆に長すぎる場合は標的部位に到達する前に薬物の放出が終了してしまうという欠点があった。

#### [発明の開示]

本発明は、これら従来技術の課題を解消し、胃液の影響を受けることなく胃内を通過し、小腸においても何ら変化せずに、大腸に到達したときに初めて錠剤が崩壊放出され、活性成分が大腸内で吸収されてなる経口医薬製剤を提供することを目的とするものである。

本発明による下部消化管放出性の経口医薬製剤は、活性成分を含有する核からなる固形薬剤を、陽イオン性ポリマーからなる内層、陰イオン性ポリマーからなる外層をそれぞれ被覆してなる二重被覆構造を有することを特徴とする。

つまり、本発明は、下部消化管で崩壊放出される活性成分を含有し、治療用活性成分を含む核からなる固形薬剤と以下に示す下記①～②層からなるコーティング層からなる新規な経口医薬製剤である。

①層：適当な可塑剤または結着防止剤を含み、6.0以下のpHで可溶または膨潤する陽イオン性コポリマーからなる内層。

②層：5.5以上のpHで溶解する陰イオン性のポリマーから成る外層。

この核からなる固形薬剤は、治療用活性成分を、単独または賦形剤、結合剤、崩壊剤および吸収促進剤との混合において調製される。

ここにおいて、賦形剤としては、ラクトース、結晶セルロース、結晶セルロース・カルボキシメチルセルロースナトリウム、小麦デンプン、ステアリン酸マグネシウム等が例示される。

結合剤としては、結晶セルロース、プルラン、アラビアゴム、アルギン酸ナト

リウム、ポリビニルピロリドン、マクロゴール等が例示される。

崩壊剤としては、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、デンプン、アルギン酸ナトリウム等の通常使用される医薬用不活性物質が用いられる。

また活性成分の吸収促進を目的としてシュガーエステル、シヨ糖脂肪酸エステル、グリシルリジン酸塩、グリチルレチン酸、グリチルリチン酸ジカリウム、胆汁酸、グリセリン脂肪酸エステル、1-〔(2-(デシルチオ)エチル)アザシクロペンタン-2-オン、アジピン酸、塩基性アミノ酸、ポリエチレングリコール、カプリン酸ナトリウム等の吸収促進剤を添加することもできる。

また、この固形製剤は、ゼラチンカプセルに封入したり、顆粒化もしくは打錠して製造してもよい。

この固形薬剤に含まれる治療用活性成分は、下部消化管内で放出された際に有効な物質であれば特に制限されることなく、いずれであっても使用できる。例えば、ペプチド、タンパク質、抗炎症剤、抗腫瘍剤、抗生物質、化学療法剤、潰瘍性大腸炎治療薬、過敏大腸症治療薬（コリン遮断剤）および便秘薬等が挙げられる。具体例としては、ソマトスタチン、インシュリン、カルシトニン、バソプレッシン、ガストリン、EGF（表皮細胞増殖因子）、 $\alpha$ -hANP（ $\alpha$ -ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド）、エンケファリン、エンドルフィン、GM-CSF（顆粒球マクロファージコロニー形成刺激因子）、G-CSF（顆粒球コロニー形成刺激因子）、ヒト成長ホルモン、グルカゴン、t-PA（組織プラスミノゲン活性化因子）、TNF（腫瘍壊死因子）、TCGF（T細胞成長因子）、ACTH（副腎皮質刺激ホルモン）、インターロイキン類、インターフェロン、EPO（エリスロポエチン）、ウロキナーゼ、ネオカルチノスタチン、ブラジキニン、イムノグロブリンおよびその消化物、各種アレルゲンおよびその消化物、ケトプロフェン、イブプロフェン、ジクロフェナック、インドメタシン、ケトロラク、フェンブフェン、ロキソプロフェン、テニダップ、ピロキシカム、テノキシカム、サラソスルファピリジン、塩酸ビベタナート、臭化メピンゾラード、センノサイドAまたはセンノサイドB等の薬物が挙げられる。

次に、pH 6.0以下で溶解または膨潤し、内層として用いられる陽イオン性ポリマーは、一般名であるアミノアルキルメタアクリレートコポリマー〔メタアクリル酸メチル、メタアクリル酸ブチル、メタアクリル酸ジメチルアミノエチルからなる共重合体、商品名：Eudragit E（オイドラギットE）、レーム社製〕、またはポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート（商品名：AEA、三共社製）である。このポリマー層（内層）は、膜厚が10～300  $\mu$ mの厚みとなるように該固形薬剤重量の1～40重量%で用い、pH 6.0以下の条件が続くときすみやかに該固形薬剤から活性物質が放出されるように調節される。

この内層には、滑らかなコーティング被膜が得られるような適当な可塑剤が好ましく用いられる。可塑剤としては、トリアセチン、クエン酸エステルおよびポリエチレングリコール等が含まれる。また、結着防止剤としては、タルク、酸化チタン、りん酸カルシウムおよび疎水性軽質無水ケイ酸等が含まれる。

外層は、pH 5.5以上で容易に溶解する陰イオン性ポリマーである。有用なポリマーとしては、一般名であるメタアクリル酸コポリマーL〔メタアクリル酸、メタアクリル酸メチルからなる共重合体、商品名：Eudragit L 100（オイドラギットL 100）、レーム社製〕またはメタアクリル酸コポリマーS〔メタアクリル酸、メタアクリル酸メチルからなる共重合体、商品名：Eudragit S（オイドラギットS）、レーム社製〕、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートテトラヒドロフタレートが含まれる。該ポリマーは、該固形薬剤の1～40重量%で用いられる。

〔図面の簡単な説明〕

図1は、インビトロによる薬物の放出性試験を示すグラフ。

図2は、インビボによる薬物の血中濃度試験を示すグラフ。

図3は、インビトロによるコーティング重量変化に対する放出性試験を示すグラフ。

図4は、pH変化に対するケトプロフェンの放出性試験を示すグラフ。

図5は、pH変化に対するFITCデキストランの放出性試験を示すグラフ。

図6は、pH変化に対するカルシトニンの放出性試験を示すグラフ。

図7は、犬による血中カルシウム濃度測定試験を示すグラフ。

図8は、インビトロによるコーティング重量変化に対する放出性試験を示すグラフ。

図9は、インビボにおける吸収促進剤の効果を示すグラフ。

[発明を実施するための最良形態]

以下、本発明を実施例等に基づいて具体的に説明する。

#### 実施例1

ケトプロフェンを含む核からなる固形薬剤を以下の処方により製造した。

ケトプロフェン	24.0重量部
ステアリン酸マグネシウム	1.0重量部
ラクトース	75.0重量部

ケトプロフェン、ラクトースおよびステアリン酸マグネシウムを均一になるように混合し、打錠機を用いて直径7mm、重量210mgの錠剤を製造した。該固形薬に以下のコーティングを施した。

オイドラギットE (商品名)	7.0重量部
エタノール	70.0重量部
水	19.5重量部
タルク	3.5重量部

この内層は、予め50℃に加熱された該固形薬上に、上記の溶液を50℃で連続的に噴霧することにより塗布した。該固形薬剤の重量増加は30mgであった。

噴霧後、該固形薬剤を乾燥し以下の溶液をさらに塗布した。

オイドラギットS (商品名)	7.0重量部
エタノール	70.0重量部
水	18.8重量部
タルク	3.5重量部
ポリエチレングリコール6000	0.7重量部



- 7 -

この外層は、予め50℃に加熱された該固形薬上に、上記の溶液を50℃で連続的に噴霧することにより塗布した。該固形薬の重量増加は20mgであった。

#### 比較例1

ケトプロフェンを含む核からなる固形薬剤を以下の処方により製造した。

ケトプロフェン	24.0重量部
ステアリン酸マグネシウム	1.0重量部
ラクトース	75.0重量部

ケトプロフェン、ラクトースおよびステアリン酸マグネシウムを均一になるように混合し、打錠機を用いて直径7mm、重量210mgの錠剤を製造した。該固形薬剤に以下のコーティングを施した。

オイドラギットS（商品名）	7.0重量部
エタノール	70.0重量部
水	18.8重量部
タルク	3.5重量部
ポリエチレングリコール6000	0.7重量部

この内層は、予め50℃に加熱された該固形薬上に、上記の溶液を室温で連続的に噴霧することにより塗布した。該固形薬の重量増加は30mgであった。乾燥後、中間層として該固形薬に以下の溶液をさらに塗布した。

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	4.0重量部
ポリエチレングリコール400	0.5重量部
95%エタノール	85.5重量部
水	10.0重量部

95%エタノールにヒドロキシプロピルセルロースを懸濁し、ポリエチレングリコール400溶液を加えた。この溶液を50℃に予め加熱しておいた該固形薬に噴霧した。該固形薬の重量増加は10mgであった。

さらに外層として以下のコーティングを行った。コーティング方法は、上記と同様に溶液を噴霧した。該固形薬の重量増加は10mgであった。

オイドラギットL 100（商品名）	7.0重量部
エタノール	70.0重量部

- 8 -

水	18.8重量部
タルク	3.5重量部
ポリエチレングリコール6000	0.7重量部

#### (A) インビトロによる薬物の放出性試験

実施例1および比較例1で作成した錠剤からのケトプロフェンの放出試験を行った。pH 2.0バッファー中にて2時間インキュベートした後、pH 7.4バッファー中にて6時間インキュベートし、さらに盲腸溶液中にてインキュベートした。盲腸溶液の組成は、グルコース125mgおよびベンジルバイオロゲン4.1mgを含むpH 7.4リン酸緩衝液に盲腸内容物を懸濁して作成した。放出されたケトプロフェンは、液体クロマトグラフにより測定した。放出試験の結果は、図1に示した。同図において、○は実施例1の錠剤からの放出パターン、●は比較例1の錠剤からの放出パターンをそれぞれ示す。

図1の結果から、実施例1の錠剤は、pH 2.0およびpH 7.4バッファー中においてケトプロフェンの放出は全く観測されず、盲腸溶液中でのみ特異的に放出が観測された。しかしながら、比較例1の錠剤は、pH 7.4バッファー中でほとんどが放出された。

#### (B) インビボによる薬物の血中濃度試験

無麻酔下において実験動物（ビーグル犬、雄、体重10kg）に実施例1の錠剤を投与した。その際の結果を図2示す。同図において●は実施例1の錠剤を示す。

図2の結果から、ケトプロフェンは、非常に吸収がよいにもかかわらず初期において血漿中では観測されなかった。しがしながら14時間以降で血漿中にケトプロフェンが大幅に観測された。

#### 実施例2

実施例1と同様の操作にて、表1の通り内層および外層のコーティング重量の異なった5種類の錠剤を作成した。

表 1

サンプルNo.	オイドラギッドE コーティング重量 (内層)	オイドラギッドS コーティング重量 (外層)
①	5 %	20 %
②	20 %	20 %
③	40 %	20 %
④	20 %	5 %
⑤	20 %	40 %

\* : 表中の%の数値は固形薬剤に対する重量

(C) インビトロによるコーティング重量変化に対する放出試験

それぞれの錠剤 (サンプルNo. 1~5) について、ケトプロフェンの放出試験を行った。pH 7.4 バッファー中にて4時間インキュベート後、盲腸溶液に切り換えた。放出試験の結果は図3に示した。同図において、○は表1中のサンプルNo. ①、●は表1中のサンプルNo. ②、△は表1中のサンプルNo. ③、▲は表1中のサンプルNo. ④、□は表1中のサンプルNo. ⑤をそれぞれ示す。

図3の結果から、外層のオイドラギッドSのコーティング量を変化させても錠剤間の放出パターンは同程度だった。内層のオイドラギッドEのコーティング量を変化させたところ、錠剤間で若干異なった放出パターンを示した。

### 実施例 3

ケトプロフェンを含む顆粒を以下の処方により製造した。

ケトプロフェン	20.0重量部
ラクトース	25.0重量部
トウモロコシデンプン	30.0重量部
結晶セルロース	20.0重量部
ヒドロキシプロピルセルロース	5.0重量部

ケトプロフェン、ラクトース、トウモロコシデンプンおよび結晶セルロースを均一になるように混合した後、精製水に溶解したヒドロキシプロピルセルロースを加え練合する。円筒孔径 1 mm の押し出し造粒機にて造粒し、乾燥後整粒した。該顆粒に以下のコーティングを施し内層とした。該顆粒 100 mg あたりの重量増加は 5 mg であった。

オイドラギット E (商品名)	7. 0 重量部
エタノール	70. 0 重量部
水	19. 5 重量部
タルク	3. 5 重量部

流動コーティング装置にて予め 50 °C に加熱された該顆粒上に、上記の溶液を室温で連続的に噴霧した。

噴霧後、該顆粒を乾燥し以下の溶液をさらに塗布し、外層とした。該顆粒の 100 mg あたりの重量増加は 10 mg であった。

オイドラギット L (商品名)	7. 0 重量部
エタノール	70. 0 重量部
水	18. 8 重量部
タルク	3. 5 重量部
ポリエチレングリコール 6000	0. 7 重量部

#### (D) pH 変化に対するケトプロフェンの放出性試験

ケトプロフェンの放出試験は、実施例 1 と同様に行った。放出試験の結果は、図 4 に示した。同図において、○は pH 2. 0 での放出パターン、●は pH 7. 4 での放出パターンをそれぞれ示す。また、▲は 4 時間 pH 7. 4 中で放置した後に盲腸溶液に切り換えた時の放出パターンを示す。

図 4 から、pH 2. 0 および pH 7. 4 でのケトプロフェンの放出は全く観測されず、盲腸溶液中でのみ特異的な放出が観測された。

#### 実施例 4

溶解特性の異なるモデル化合物として、フルオレッセインイソチオシアネートデキストラン (以下、FITC デキストランと略記) を以下の処方を用いた。

FITC デキストラン	2. 5 重量部
-------------	----------

ステアリン酸マグネシウム	1. 0 重量部
ラクトース	96. 4 重量部
カルボキシメチルセルロース	0. 1 重量部

内層および外層のコーティングは実施例 1 と同様に行った。

#### (E) pH変化に対するFITCデキストランの放出性試験

FITCデキストランの放出試験を、実施例 1 と同様に行った。結果を図 5 に示す。同図において、○はpH 2. 0での放出パターン、●はpH 7. 4での放出パターンをそれぞれ示す。また、▲は4時間pH 7. 4中で放置した後に盲腸溶液に切り換えた時の放出パターンを示す。

図 5 の結果から、pH 2. 0 および pH 7. 4 溶液中での FITC デキストランの放出はほとんど観測されなかった。しかしながら、盲腸溶液中では急激な放出が観測された。

#### 実施例 5

カルシトニンを含む核からなる固形薬剤を以下の処方により製造した。

カルシトニン	4. 0 重量部
シヨ糖脂肪酸エステル (F-160)	5. 0 重量部
ステアリン酸マグネシウム	1. 0 重量部
ラクトース	90. 0 重量部

カルシトニン、ラクトース、ステアリン酸マグネシウムおよびシヨ糖脂肪酸エステルを均一になるように混合し、打錠機を用いて直径 2 mm、重量 7 mg の錠剤を製造した。該錠剤を核としてさらにステアリン酸マグネシウム (1 重量部) およびラクトース (99 重量部) にて被覆層を形成した。この該錠剤に実施例 1 と同様の内層および外層のコーティングを施した。

#### (E) pH変化に対するカルシトニンの放出試験

pH変化に対するカルシトニンの放出試験を実施例 1 と同様に行った。結果を図 6 に示す。同図において、○はpH 2. 0での放出パターン、●はpH 7. 4での放出パターンをそれぞれ示す。また、▲は4時間pH 7. 4中で放置した後に盲腸溶液に切り換えた時の放出パターンを示す。

図 6 の結果から、pH 2. 0 および pH 7. 4 溶液中でのカルシトニンの放出

はほとんど観測されなかった。しかしながら、盲腸溶液中では急激な放出が観測された。

#### (F) 犬による血中カルシウム濃度測定試験

実施例 5 で作成した錠剤を実施例 1 と同様に犬に投与し、血中カルシウム濃度を測定した。結果を図 7 に示す。同図において、●は実施例 5 の錠剤の結果を示し、○は実施例 5 の錠剤にコーティングを施さなかったものの結果をそれぞれ示す。

図 7 の結果から、コーティングを施さない錠剤は、ほとんど血中カルシウム濃度の低下が観測されなかったが、コーティングを施したものについては投与 10 時間後から血中カルシウム濃度の低下が観測された。

#### 実施例 6

実施例 1 と同様の操作にて、表 2 の通り内層および外層のコーティング重量の異なる 5 種類の錠剤を作成した。

表 2

サンプルNo.	オイドラギッドE コーティング重量 (内層)	オイドラギッドS コーティング重量 (外層)
①	3 %	20 %
②	5 %	20 %
③	7 %	20 %
④	5 %	5 %
⑤	5 %	3 %

\* : 表中の%の数値は固形薬剤に対する重量

#### (G) インビトロによるコーティング重量変化に対する放出試験

それぞれの錠剤について、ケトプロフェンの放出試験を行った。pH 7.4 バッファー中にて 4 時間インキュベート後、盲腸溶液に切り換えた。放出試験の結果は、図 8 に示した。同図において、○は表 2 中のサンプルNo. ①、●は表 2 中のサンプルNo. ②、△は表 2 中のサンプルNo. ③、▲は表 2 中のサンプル

No. ④、□は表2中のサンプルNo. ⑤をそれぞれ示す。

図8の結果から、外層のオイドラギットSのコーティング量を変化させても錠剤間の放出パターンは同程度だった。一方、内層のオイドラギットEのコーティング量を5重量%以下にするとさらに優れた放出パターンを示した。

#### 実施例7

カルシニトンを含む核からなる固定薬剤を以下の処方により製造した。

表 3

サンプルNo.	①	②	③	④	⑤
カルシトニン	0.28mg	0.28mg	0.28mg	0.28mg	0.28mg
シヨ糖脂肪酸エステル (F-160)	25 %				
カプリン酸ナトリウム		25 %		25 %	
グリチルリチン酸ジカリウム			25 %	25 %	
ステアリン酸マグネシウム	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %
ラクトース	74.0 %	74.0 %	74.0 %	49.0 %	99.0 %

\* 表中の % の数値は重量基準

表3に示した各々の処方を均一になるように混合し、打錠機を用いて直径7mm、重量200mgの錠剤を製造した。この錠剤に以下のコーティングを施した。

オイドラギットE (商品名)	7.0重量部
エタノール	70.0重量部
水	19.5重量部
タルク	3.5重量部

この内層は、予め50℃に加熱された該固形薬上に、上記の溶液を50℃で連続的に噴霧することにより塗布した。該固形薬の重量増加は14mgであった。乾燥後、以下の溶液をさらに塗布した。

- 14 -

オイラギッドS	7. 0重量部
エタノール	70. 0重量部
水	18. 8重量部
タルク	3. 5重量部
ポリエチレングリコール6000	0. 7重量部

この外層は、予め50℃に加熱された該固形薬上に、上記の溶液を50℃で連続的に噴霧することにより塗布した。該固形薬の重量増加は14mgであった。

#### (H) インビボにおける吸収促進剤の効果の検討

実施例7で作成した錠剤を実施例5と同様に犬に投与し、血中カルシウム濃度を測定した。結果を図9に示す。同図において、○は表3中のサンプルNo. ①、●は表3中のサンプルNo. ②、△は表3中のサンプルNo. ③、▲は表3中のサンプルNo. ④、□は表3中のサンプルNo. ⑤をそれぞれ示す。

図9の結果から、No. 1から4のサンプルはいずれも10時間後から血中カルシウム濃度の低下が観察されたが、吸収促進剤を用いなかったNo. 5のサンプルでは血中カルシウム濃度の低下は観察されなかった。吸収促進剤としてカブリン酸ナトリウム、グリチルリチン酸ジカリウムを用いたものは特に優れた血中カルシウム濃度の低下が観察された。

#### [産業上の利用性]

本発明の下部消化管放出性の経口医薬製剤は、消化管部位に特有なpHの変化に対応した活性成分の放出が特異的になされるため、従来の大腸等の下部消化管適用製剤にみられるような利用率の低下または損失および固体間のバラツキを著しく改善することが可能となる。

特に、本発明は、胃または小腸に影響されることなく、下部消化管である大腸到達後に初めて崩壊放出し、そこで活性成分が十分に吸収され、治療活性を著しく高める等の優れた特性を有する経口製剤であるため、結腸または大腸等の患者に対する治療を目的とした経口投与による医薬製剤として有用である。

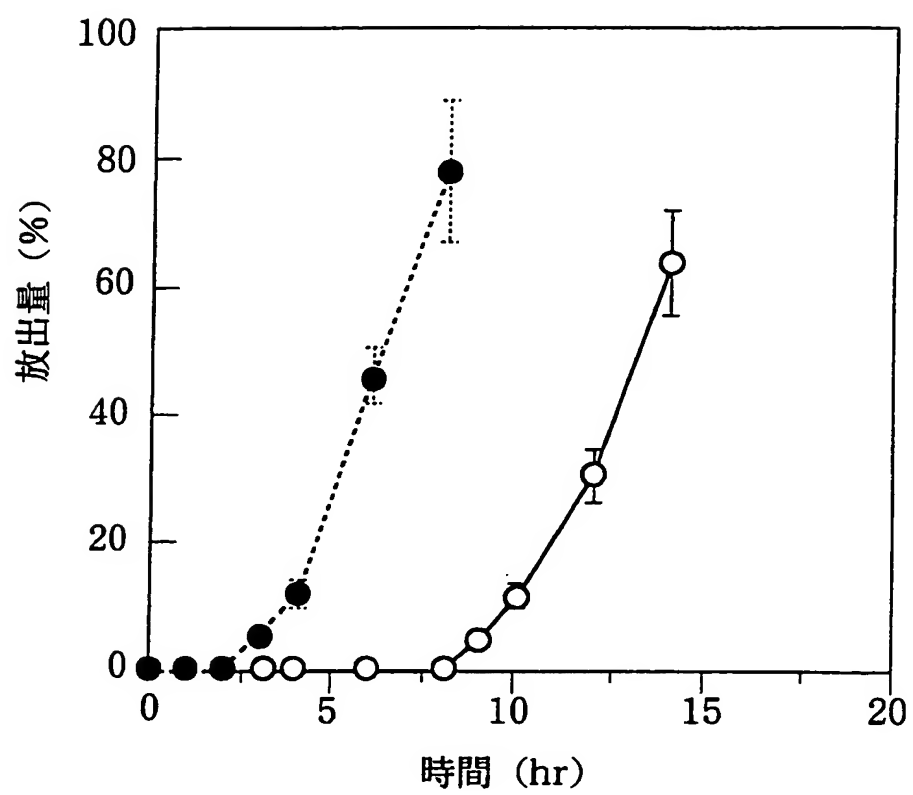


## 請 求 の 範 囲

1. 活性成分を含有する核からなる固形薬剤を、陽イオン性ポリマーからなる内層、陰イオン性ポリマーからなる外層をそれぞれ被覆してなる二重被覆構造を有することを特徴とする下部消化管放出性の経口医薬製剤。
2. 前記核が吸収促進剤を含有する請求項1に記載の下部消化管放出性の経口医薬製剤。
3. 前記吸収促進剤が、シュガーエステル、ショ糖脂肪酸エステル、グリシルリジン酸塩、グリチルレチン酸、グリチルリチン酸ジカリウム、胆汁酸、グリセリン脂肪酸エステル、1-[(2-(デシルチオ)エチル)アザシクロペンタン-2-オン、アジピン酸、塩基性アミノ酸、ポリエチレングリコール、カプリン酸ナトリウムから選択される請求項2に記載の下部消化管放出性の経口医薬製剤。
4. 前記陽イオン性ポリマーが、pH 6.0以下で可溶性または膨潤性を示すアミノアルキルメタアクリレートコポリマーまたはポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートである請求項1に記載の下部消化管放出性の経口医薬製剤。
5. 前記陰イオン性ポリマーが、pH 5.5以上で溶解するメタアクリル酸コポリマーL、メタアクリル酸コポリマーS、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、セルロースアセテートおよびセルロースアセテートテトラヒドロフタレートよりなる群より選択される請求項1に記載の下部消化管放出性の経口医薬製剤。
6. 前記消化管内のpH 7.0～5.5範囲以下に変化する下部消化管内において崩壊吸収する請求項1に記載の下部消化管放出性の経口医薬製剤。
7. 前記活性成分がペプチド、タンパク質、抗炎症剤、抗腫瘍剤、抗生物質および化学療法剤よりなる群より選択される請求項1に記載の下部消化管放出性の経口医薬製剤。

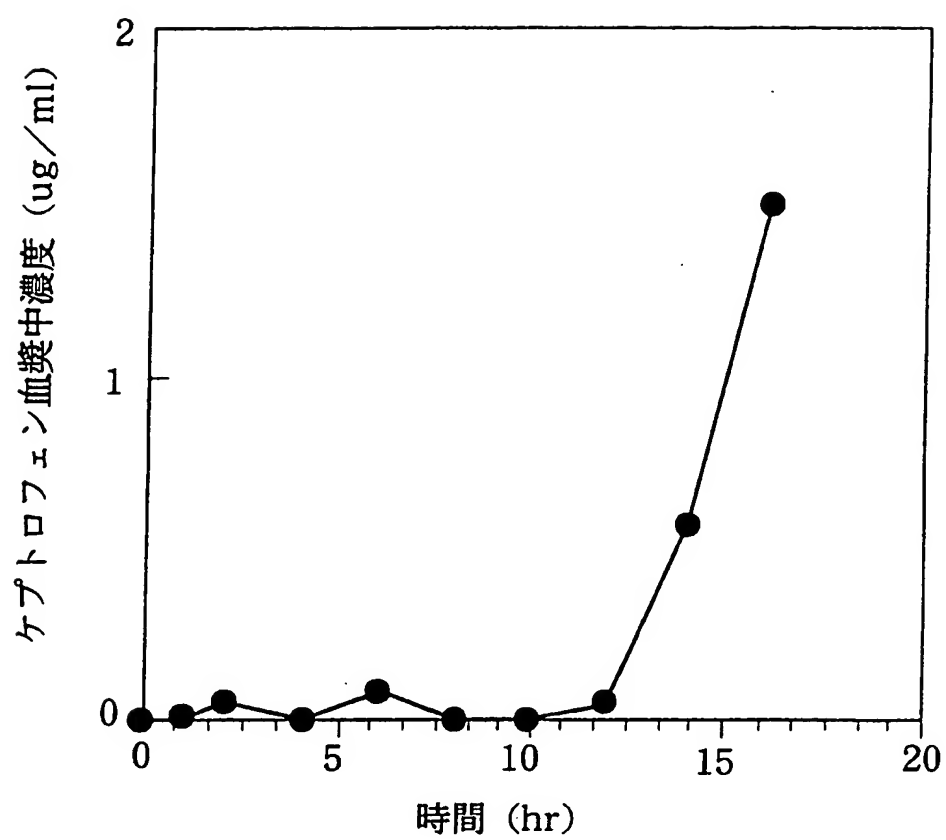
1/9

FIG. 1



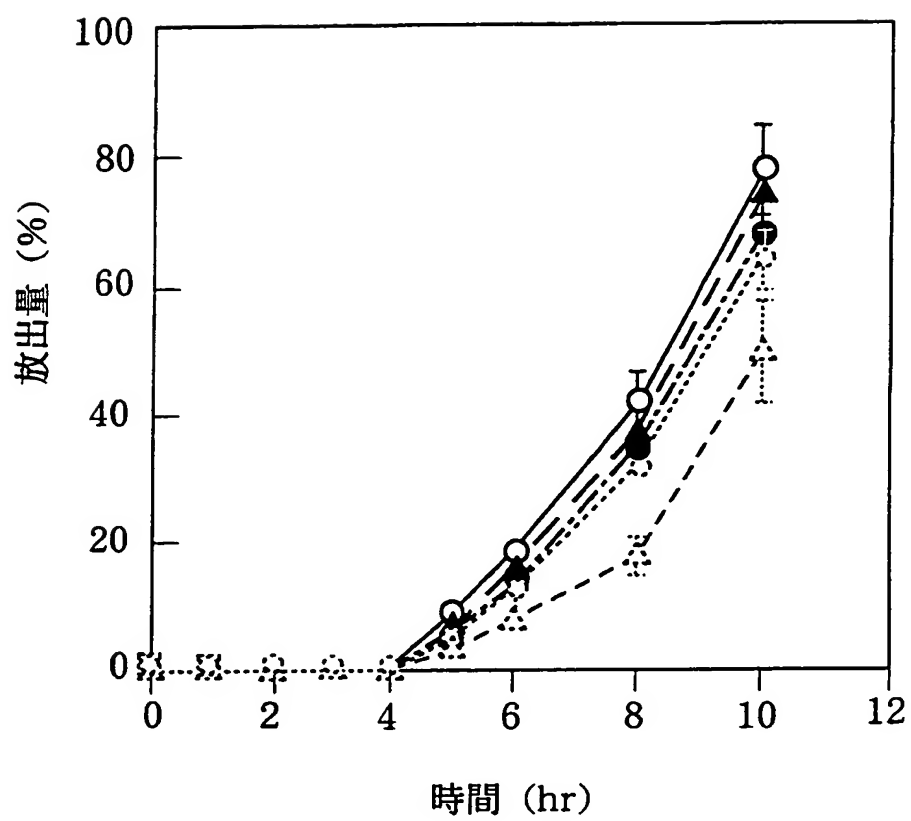
2/9

FIG. 2



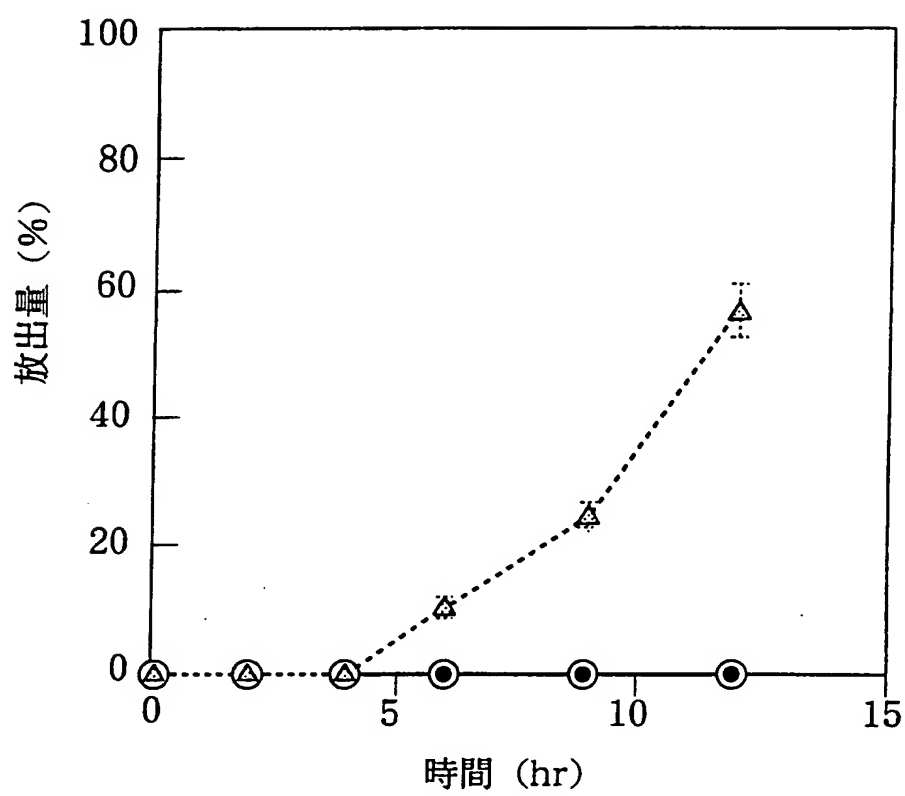
3/9

FIG. 3



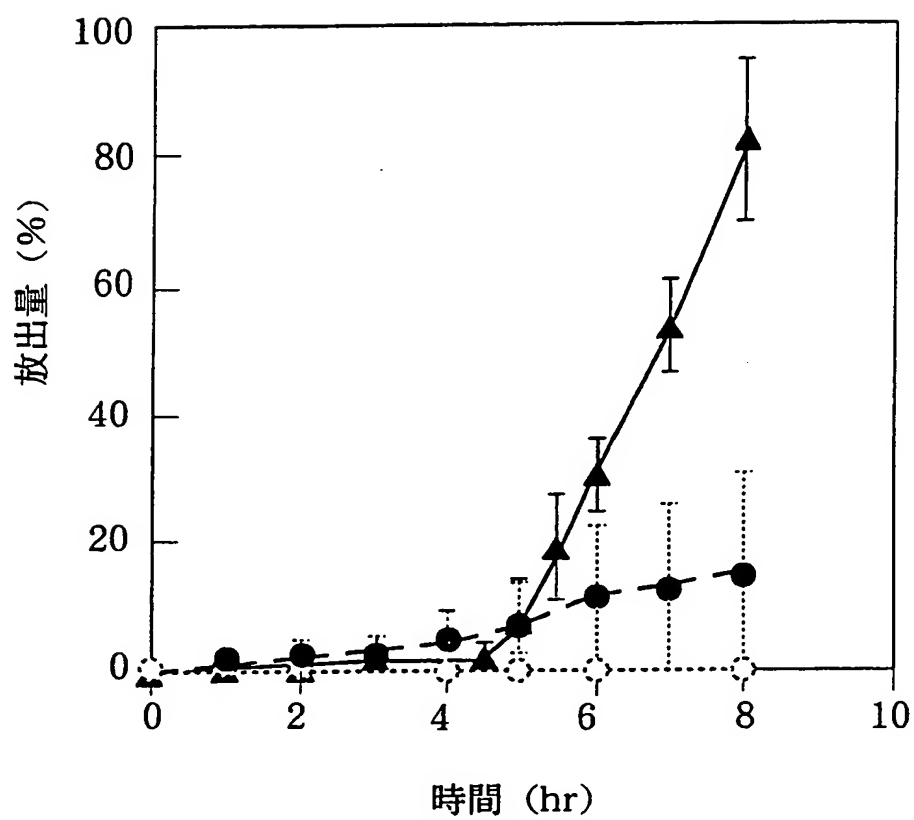
4/9

FIG. 4



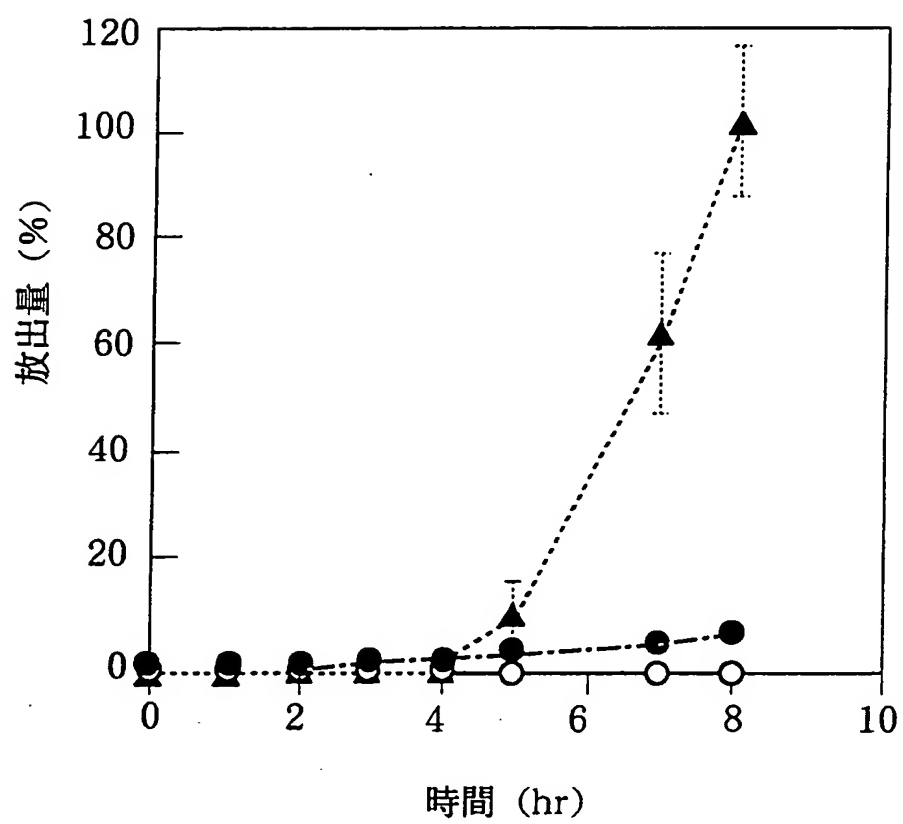
5/9

FIG. 5



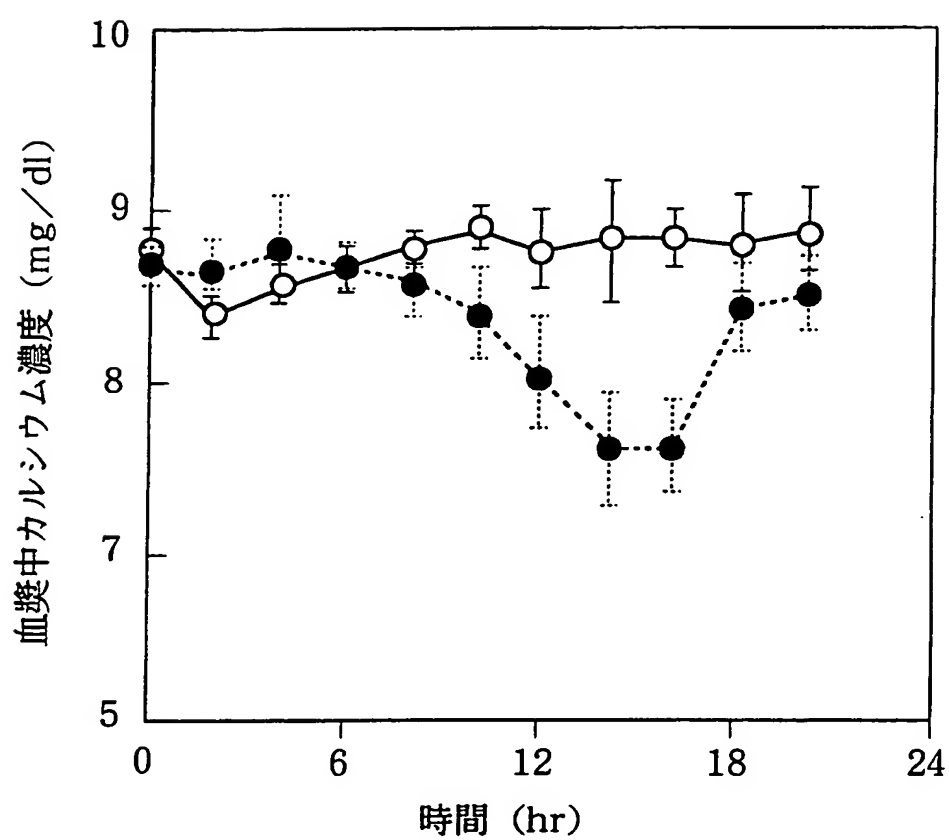
6/9

FIG. 6



7/9

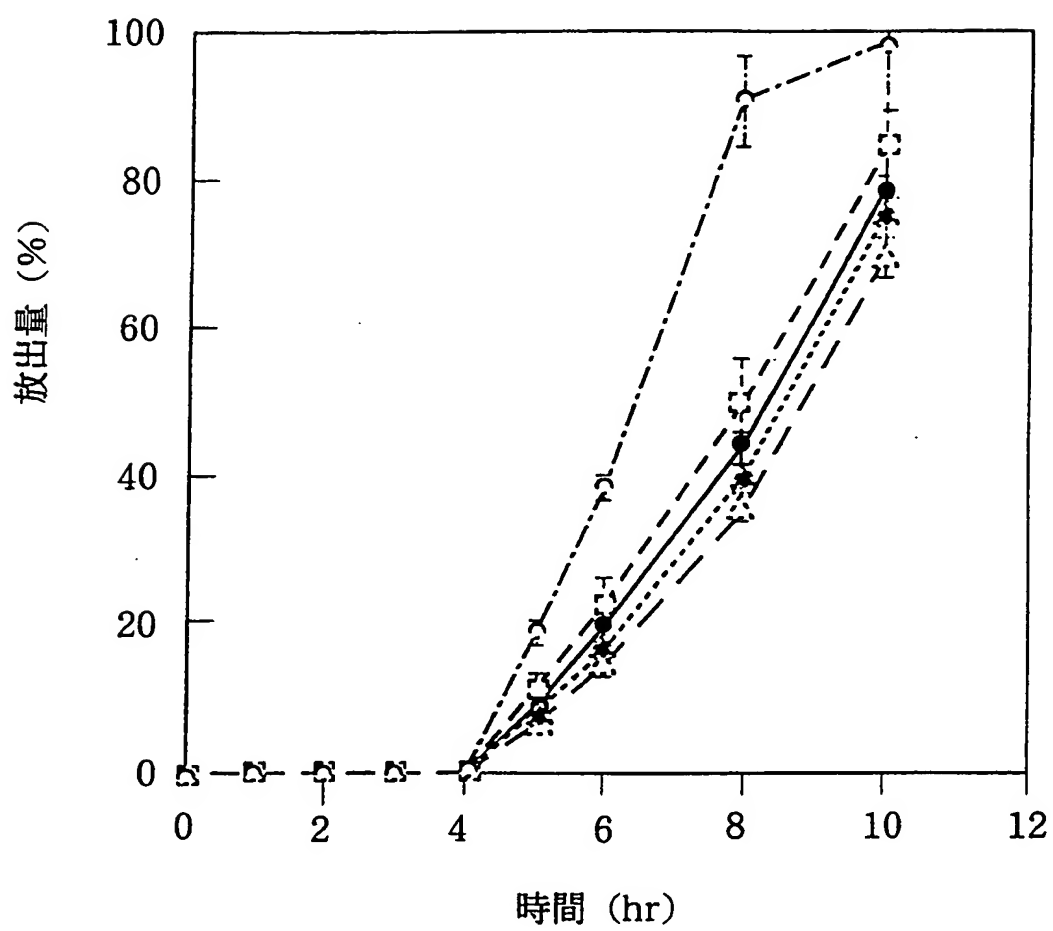
FIG. 7





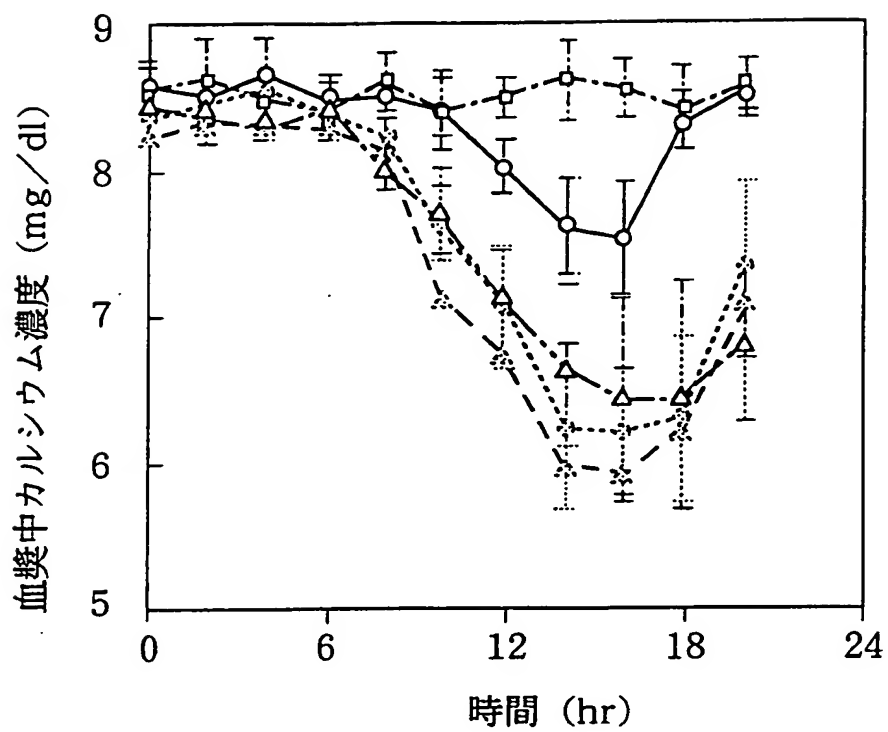
8/9

FIG. 8



9/9

FIG. 9



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01608

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1<sup>5</sup> A61K9/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1<sup>5</sup> A61K9/20-9/36, A61K47/32, 47/36-47/38

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 58-501174 (J. B. Tirott Ltd.), July 21, 1983 (21. 07. 83) & WO, A1, 83/00435	1-7
A	JP, A, 4-501411 (Beringer Ingerheim Italia S.p.A.), March 12, 1992 (12. 03. 92) & WO, A1, 90/04386	1-7
A	JP, A, 4-225922 (Teikoku Seiyaku Co., Ltd. and another), August 14, 1992 (14. 08. 92), (Family: none)	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

January 24, 1994 (24. 01. 94)

Date of mailing of the international search report

February 15, 1994 (15. 02. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> A 61K 9/30

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> A 61K 9/20-9/36, A 61K 47/32,  
47/36-47/38

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 58-501174 (ジェー・ビー・ティロット・リミテッド), 21. 7月. 1983 (21. 07. 83) &WO, A1, 83/00435	1-7
A	JP, A, 4-501411 (ペーリンガー インゲルハイム イタリ ア ソチエタ ペル アツイオーニ), 12. 3月. 1992 (12. 03. 92) &WO, A1, 90/04386	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
の後に公表された文献「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
に引用するもの「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
性又は進歩性がないと考えられるもの「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 01. 94

国際調査報告の発送日

15. 02. 94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

後 藤 圭 次

4 C 7 3 2 9

電話番号 03-3581-1101 内線

3454

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 4-225922 (帝國製薬株式会社 他), 14. 8月. 1992 (14. 08. 92) (ファミリーなし)	1-7

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**